



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN Nº **0258**

BUENOS AIRES, **13** ENE 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016026-11-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada AXOKINE / HIDROXICLOROQUINA SULFATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200,00 mg, aprobada por Certificado Nº 50.903.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

5,

4



"2012 – Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N° **0258**

Que a fojas 127 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada AXOKINE / HIDROXICLOROQUINA SULFATO, aprobada por Certificado N° 50.903 y Disposición N° 3162/03, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 109 a 126.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3162/03 los prospectos autorizados por las fojas 109 a 114, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 0258

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 50.903 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-016026-11-5

DISPOSICIÓN N°

js

0258


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

4

9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**0.258**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.903 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AXOKINE / HIDROXICLOROQUINA SULFATO,
Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 200,00 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3162/03.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011866-02-4.-

S,

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Disposición N° 3162/03.-	Prospectos de fs. 109 a 126, corresponde desglosar de fs. 109 a 114.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

M
CH



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.



Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 50.903 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **13 ENE 2012**, del mes de

Expediente Nº 1-0047-0000-016026-11-5

DISPOSICIÓN Nº **0258**

js


Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO

AXOKINE®
HIDROXICLOROQUINA SULFATO
Comprimidos recubiertos

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Hidroxiclороquina sulfato 200,00 mg;
Fosfato dibásico de calcio 42,00 mg; Sacarosa 150,00 mg; Almidón de maíz 55,00 mg; Estearato de magnesio 3,00mg; Opadry- Y-1-7000 10,00 mg

ACCIÓN TERAPEUTICA

Antimalárico.

Código ATC: P01BA02

INDICACIONES

Tratamiento de la artritis reumatoidea, artritis crónica juvenil, y lupus eritematoso sistémico y discoide, y condiciones dermatológicas causadas o agravadas por la luz solar.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS

Acción Farmacológica

Los agentes antimaláricos como cloroquina e hidroxiclороquina tienen varias acciones farmacológicas que pueden estar implicados en su efecto terapéutico en el tratamiento de la enfermedad reumática, pero el papel de cada uno no se conoce. Estos incluyen la interacción con grupos sulfhidrilos, interferencia con la actividad de enzimas (incluyendo fosfolipasa, NADH - citocromo C reductasa, colinesterasa, proteasas e hidrolasas), unión a ADN, estabilización de membranas lisosomales, inhibición de la formación de prostaglandinas, inhibición de la quimiotaxis de células polimorfonucleares y fagocitosis, posible interferencia con la producción de interleuquina uno de los monocitos e inhibición de la liberación de superóxido de los neutrófilos.

Propiedades farmacocinética

La hidroxiclороquina tiene acciones, farmacocinética y metabolismo similares a la cloroquina. Tras la administración oral, la hidroxiclороquina se absorbe rápida y casi completamente. En un estudio, la media de las concentraciones pico plasmáticas de hidroxiclороquina después de una dosis única de 400 mg en voluntarios sanos varió de 53-208 ng/ml con una media de 105 ng/ml. El tiempo medio hasta la concentración pico plasmática fue de 1,83 horas. La media de la vida media de eliminación plasmática varió, dependiendo del período posterior a la administración, de la siguiente manera: 5,9 horas (en la C_{máx}-10 horas), 26,1 horas (a las 10-48 horas) y 299 horas (a las 48-504 horas). El compuesto original y sus metabolitos se distribuyen ampliamente en el cuerpo y la eliminación es principalmente a través de la orina, donde se recuperó 3% de la dosis administrada a lo largo de 24 horas en un estudio.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos (incluyendo ancianos):



FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155



Debe utilizarse la dosis mínima eficaz. Esta dosis no debe superar los 6,5 mg/kg/día (calculada a partir del peso corporal ideal y no del peso corporal real) y será de 200 ó 400 mg por día.

En pacientes capaces de recibir 400 mg al día:

Inicialmente 400 mg diarios en dosis divididas. La dosis puede reducirse a 200 mg cuando no hay mejora adicional evidente. La dosis de mantenimiento debe aumentarse a 400 mg diarios si disminuye la respuesta.

Niños:

Debe utilizarse la dosis mínima eficaz y no debe superar los 6,5 mg/kg/día en base al peso corporal ideal. El comprimido de 200 mg, por lo tanto, no es conveniente para el uso en niños con un peso corporal ideal de menos de 31kg. Cada dosis debe tomarse con una comida o un vaso de leche.

La hidroxicloroquina es acumulativa en la acción y requerirá varias semanas para ejercer sus efectos beneficiosos, mientras que los efectos secundarios menores pueden ocurrir relativamente pronto. Para el tratamiento de la enfermedad reumática se debe suspender si no hay mejoría a los 6 meses. En las enfermedades sensibles a la luz, el tratamiento sólo debe administrarse durante los períodos de máxima exposición a la luz.

Los comprimidos son para administración oral.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a los compuestos de 4- aminoquinolina
- Maculopatía ocular preexistente
- Embarazo (ver Embarazo y lactancia).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

General:

- La aparición de retinopatía es muy poco frecuente si no se excede la dosis diaria recomendada. La administración de dosis superiores a la máxima recomendada es probable que aumente el riesgo de retinopatía, y acelere su aparición.
- Todos los pacientes deben hacerse un examen oftalmológico antes de iniciar el tratamiento con **AXOKINE®**. A partir de entonces, se deben repetir los exámenes oftalmológicos por lo menos cada 12 meses.

El examen debe incluir pruebas de agudeza visual, oftalmoscopia cuidadosa, fondo de ojo, las pruebas del campo visual central con el objetivo de color rojo, y la visión del color.

Este examen debe ser más frecuente y adaptado al paciente en las siguientes situaciones:

- dosis diaria superior a 6,5 mg/kg de peso corporal magro. El uso del peso absoluto del cuerpo como una guía para la dosificación puede resultar en una sobredosis en los obesos.
- insuficiencia renal
- agudeza visual menor de 6/8
- edad superior a 65 años
- dosis acumulada de más de 200 g.

AXOKINE® debe suspenderse inmediatamente en cualquier paciente que desarrolle una anomalía pigmentaria, defectos del campo visual, o cualquier otra anomalía no explicable mediante la dificultad en la acomodación o la presencia de opacidades de la córnea. Los pacientes deben seguir siendo observados por la posible progresión de los cambios.



Se debe recomendar a los pacientes que dejen de tomar el medicamento inmediatamente y busquen el consejo de su médico en caso de que se observe cualquier alteración de la visión, incluyendo visión de color anormal.

AXOKINE® debe utilizarse con precaución en pacientes que toman medicamentos que pueden causar reacciones adversas oculares o de la piel. También debe prestarse atención cuando se utiliza en los siguientes pacientes:

- pacientes con enfermedad hepática o renal, y en aquellos que toman fármacos que se sabe que afectan esos órganos. En pacientes con función renal o hepática gravemente alterada debe llevarse a cabo la estimación de los niveles plasmáticos de hidroxiclороquina y ajustar la dosis en consecuencia.
- pacientes con trastornos graves gastrointestinales, neurológicos o de la sangre.

Aunque el riesgo de depresión de la médula ósea es bajo, son aconsejables los recuentos periódicos de sangre, ya que se han informado anemia, anemia aplásica, agranulocitosis, disminución de glóbulos blancos y trombocitopenia.

AXOKINE® debe interrumpirse si se desarrollan anormalidades.

También se aconseja precaución en pacientes con sensibilidad a la quinina, aquellos con deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa, los que tienen porfiria cutánea tarda que puede ser exacerbada por la hidroxiclороquina y en pacientes con psoriasis, ya que parece aumentar el riesgo de reacciones cutáneas.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Los niños pequeños son especialmente sensibles a los efectos tóxicos de la 4-aminoquinolinas, por lo tanto los pacientes deben ser advertidos de mantener **AXOKINE®** fuera del alcance de los niños.

Todos los pacientes en tratamiento a largo plazo deben ser sometidos a examen periódico de la función muscular esquelética y de los reflejos tendinosos. Si se produce debilidad, el fármaco debe ser retirado.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

Se ha informado que el sulfato de hidroxiclороquina aumenta los niveles plasmáticos de digoxina: los niveles séricos de digoxina deben monitorearse estrechamente en pacientes que reciben terapia combinada.

El sulfato de hidroxiclороquina también puede estar sujeto a varias de las interacciones conocidas de la cloroquina a pesar de que no han aparecido informes específicos. Estos incluyen: potenciación de su acción directa de bloqueo en la unión neuromuscular por antibióticos aminoglucósidos, inhibición de su metabolismo por cimetidina lo que puede aumentar la concentración plasmática del antimalárico, antagonismo de los efectos de neostigmina y piridostigmina, la reducción de la respuesta de anticuerpos a la inmunización primaria con vacuna antirrábica intradérmica de células diploides de humanos.

Al igual que con cloroquina, los antiácidos pueden reducir la absorción de la hidroxiclороquina por lo que se aconseja que se observe un intervalo de 4 horas entre **AXOKINE®** y la dosificación del antiácido.

Dado que hidroxiclороquina puede aumentar los efectos de un tratamiento hipoglucemiante, puede ser necesaria una disminución de la dosis de insulina o antidiabéticos



Embarazo y Lactancia*Embarazo:*

La hidroxiclороquina atraviesa la placenta. Los datos sobre el uso de hidroxiclороquina durante el embarazo son limitados. Cabe señalar que las 4-aminoquinolinas en dosis terapéuticas se han asociado con el daño del sistema nervioso central, incluyendo ototoxicidad (toxicidad auditiva y vestibular, sordera congénita), hemorragias retinianas y pigmentación retiniana anormal. Por lo tanto **AXOKINE®** no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia:

Se debe dar consideración cuidadosa al uso de hidroxiclороquina durante la lactancia, ya que se ha demostrado que se excreta en pequeñas cantidades en leche materna, y se sabe que los bebés son extremadamente sensibles a los efectos tóxicos de las 4-aminoquinolinas.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

Se ha informado deterioro de la acomodación visual poco después del inicio del tratamiento; los pacientes deben ser advertidos acerca de conducir o utilizar maquinaria. Si la condición no se autolimita, se resolverá con la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS*Efectos oculares:*

Puede ocurrir retinopatía con cambios en la pigmentación y defectos del campo visual, pero parece ser poco frecuente si no se excede la dosis diaria recomendada. En su forma precoz parece reversible al suspender el **AXOKINE®**. Si se permite que se desarrolle, puede haber un riesgo de progresión, incluso después de la retirada del tratamiento.

Los pacientes con cambios retinianos pueden ser asintomáticos inicialmente, o puede tener una visión escotomatosa con anillos de tipos paracentral, pericentrales, escotomas temporales y visión de color anormal.

Se han notificado cambios en la córnea incluyendo edema y opacidades. Estos son o bien asintomáticos o pueden causar trastornos tales como halos, visión borrosa o fotofobia. Estos pueden ser transitorios y reversibles al suspender el tratamiento.

También puede ocurrir visión borrosa debido a una perturbación de la acomodación que es dependiente de la dosis y reversible.

Efectos dermatológicos:

A veces se producen rash en la piel; también se han informado prurito, cambios pigmentarios en la piel y las membranas mucosas, decoloración del cabello y alopecia. Estos generalmente se resuelven fácilmente con la interrupción del tratamiento.

Se han informado erupciones ampollosas incluyendo casos muy raros de eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson, fotosensibilidad y casos aislados de dermatitis exfoliativa. Casos muy raros de pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP) tienen que distinguirse de la psoriasis, aunque hidroxiclороquina puede precipitar ataques de psoriasis. Ésta puede asociarse con fiebre e hiperleucocitosis. El resultado es generalmente favorable después de la retirada del fármaco.

Efectos gastrointestinales:

Pueden ocurrir trastornos gastrointestinales tales como náuseas, diarrea, anorexia, dolor abdominal y, raramente, vómitos. Estos síntomas generalmente se resuelven de inmediato con la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Efectos sobre el SNC:

Con menos frecuencia han sido reportados: mareo, vértigo, tinnitus, pérdida de la audición, dolor de cabeza, nerviosismo, labilidad emocional, psicosis tóxica y convulsiones con este tipo de fármacos

Efectos neuromusculares:

Se han observado miopatía del músculo esquelético o neuromiopatía que conduce a debilidad progresiva y atrofia de los grupos musculares proximales. La miopatía puede ser reversible después de la interrupción del tratamiento, pero la recuperación puede tomar muchos meses.

Pueden observarse cambios sensoriales leves asociados, depresión de los reflejos tendinosos y conducción nerviosa anormal.

Efectos cardiovasculares:

Raramente se ha informado cardiomiopatía. Debe sospecharse toxicidad crónica cuando se encuentran trastornos de la conducción (bloqueo de rama / bloqueo cardíaco auriculoventricular), así como hipertrofia biventricular. La retirada del fármaco puede conducir a la recuperación.

Efectos hematológicos:

En raras ocasiones, ha habido informes de depresión de la médula ósea. Se han informado trastornos de la sangre como anemia, anemia aplásica, agranulocitosis, disminución de los glóbulos blancos y trombocitopenia.

La hidroxicloroquina puede precipitar o exacerbar la porfiria.

Efectos hepáticos:

Se han informado casos aislados de alteraciones de las pruebas de función hepática; también se han informado casos raros de insuficiencia hepática aguda fulminante.

Reacciones alérgicas:

Se han informado urticaria, angioedema y broncoespasmo.

SOBREDOSIS

La sobredosificación con 4-aminoquinolinas es peligrosa sobre todo en niños, tan poco como 1-2 g han producido resultados fatales.

Los síntomas de sobredosis pueden incluir dolor de cabeza, alteraciones visuales, colapso cardiovascular, convulsiones, hipopotasemia, y trastornos del ritmo y la conducción, seguidos de paro respiratorio y cardíaco repentino y precoz. Dado que estos efectos pueden aparecer poco después de tomar una dosis masiva, el tratamiento debe ser rápido y sintomático. El estómago debe ser evacuado de inmediato, ya sea por emesis o lavado gástrico. El carbón activado en una dosis de al menos cinco veces la sobredosis puede inhibir la absorción adicionalmente si se introduce en el estómago por tubo después del lavado y dentro de los 30 minutos de la ingestión de la sobredosis.

Se debe considerar la administración de diazepam parenteral en los casos de sobredosis, éste ha demostrado ser beneficioso en la reversión de la cardiotoxicidad de cloroquina.

Debe instituirse soporte respiratorio y manejo del shock según sea necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de referencia:

Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.



FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155

MODO DE CONSERVACION

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original. Proteger de la luz.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 30, 50, 60 y 100 comprimidos recubiertos, siendo el último para Uso exclusivo hospitalario.

Periodo de Vida útil: 36 meses

Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 50.903

Elaborado en: Av. Int. Tomkinson 2054, Beccar, Pdo. de San Isidro, Buenos Aires.

AstraZeneca S.A.

Argerich 536 – B1706EQL – Haedo, Buenos Aires.

Tel.: 0800-333-1247

Directora Técnica: Nélida De Benedetti – Farmacéutica.

Fecha de revisión: Septiembre 2011

Disposición ANMAT N°.....

Ref.: emc UK 22/07/2010: www.medicines.org.uk/emc/medicine/6977/SPC

Handwritten mark


FARM. NÉLIDA DE BENEDETTI
Directora Técnica - Apoderada
AstraZeneca S.A.
MN 15105 MP 17155